Aus der Abteilung für Kinderchirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. A. Flach
der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen

UNTERSCHIEDE IN DER HISTOLOGIE DER RATTEN- UND SCHWEINELEBER NACH GALLENGANGSVERSCHLUSS

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
ULRICH JOHANNES LUTZ
aus Weinsberg

1977

Aus der Abteilung für Kinderchirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. A. Flach
der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen

UNTERSCHIEDE IN DER HISTOLOGIE DER RATTEN– UND SCHWEINELEBER NACH GALLENGANGSVERSCHLUSS

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
ULRICH JOHANNES LUTZ
aus Weinsberg

1977

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan : Professor Dr. med. H. – E. Hoffmeister

Berichterstatter : Priv. - Doz. Dr. med. P. Schweizer
(Professor Dr. med. A. Flach)

Gedruckt bei H.–J. Köhler - 7400 Tübingen - Neue Straße 11

INHALTSVERZEICHNIS Seite

A. Einleitung 3

B. Material und Methoden
1. Versuchstiergruppen, Narkose, Fixierung und Färbung der Leberschnitte 4
2. Auswertung der Präparate 6

C. Ergebnisse
1. Makroskopische Befunde 7
2. Mikroskopische Befunde
a) Befunde bei der Ratte 8
b) Befunde beim Hausschwein 10

D. Diskussion 13

E. Zusammenfassung 17

F. Literaturverzeichnis 19

A. Einleitung

Bei der Suche nach einem geeigneten Modell zur Erzeugung einer extrahepatischen Gallengangsatresie zeigte sich bei Versuchen an der neugeborenen Ratte, daß trotz, autoptisch verifiziert, sicher unterbundenem Gallengang selbst nach sechs Monaten keine stärkere Fibrose auftrat (26). In Weiterführung der Modellsuche erschien es uns daher lohnend, unter denselben Versuchsbedingungen an einer anderen Tierspezies die morphologischen Veränderungen nach chronischem Gallengangsverschluss zu untersuchen. Unsere Wahl fiel dabei auf das neugeborene Hausschwein. Diesem Vorgehen lagen folgende Überlegungen zugrunde:

1. Das Verhalten von Schweine- und Menschenleber in physiologischen Sinne ist ähnlich (4,10).

2. Berichte über Veränderungen der Schweineleber nach chronischem Gallengangsverschluss sind in der Literatur keine zu finden.

Es ist das Ziel dieser Arbeit, die Folgen eines chronischen Gallengangsverschlusses bei Neugeborenen von Ratte und Hausschwein am Leberläppchen und am Periportalfeld zu untersuchen. Damit soll zu der Frage Stellung genommen werden, welches Tier als Modell für die Erzeugung einer extrahepatischen Gallengangsatresie geeignet erscheint.

B. Material und Methoden

1. Versuchstiergruppen, Narkose, Fixierung und Färbung der Leberschnitte

Als Versuchstiere verwendeten wir weiße, weibliche Wistarratten und neugeborene weibliche Hausschweine. Es wurden vier Versuchstiergruppen gebildet.

Gruppe 1: Neugeborene Ratten: Elf, zum Zeitpunkt der Operation 35 - 45 g schwere, 15 Tage alte Tiere. Operation: Doppelte Unterbindung des Ductus choledochus im Abstand von 7 mm und Excision zwischen diesen Ligaturen.

Gruppe 2: Neugeborene Ratten als Kontrolltiere: Sechs, zum Zeitpunkt der Operation 35 - 45g schwere, 15 Tage alte Tiere. Operation: Nur Laparatomie.

Gruppe 3: Neugeborene Hausschweine: Elf, zum Zeitpunkt der Operation 1000 - 1500 g schwere, 2 Tage alte Tiere. Operation: Doppelte Unterbindung des Ductus choledochus im Abstand von 7 mm und Excision zwischen diesen Ligaturen.

Gruppe 4: Neugeborene Hausschweine als Kontrolltiere: Sechs, zum Zeitpunkt der Operation 1000 - 1500 g schwere, 2 Tage alte Tiere. Operation: Nur Laparatomie.

Die Unterbindung des Gallenganges bei den Versuchstiergruppen 1 und 3 erfolgte unter Verwendung von Mersilene Nr. 4 - 0.

Bei den Ratten erwies sich eine Verdünnung des 5%igen Nembutal^{R} mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 1:10 als ein brauchbares Narkosemittel. Die davon benötigte Menge pro Tier betrug 0,1 ml und wurde den Tieren intraperitoneal injiziert.

Bei den Schweinen wurde ein Gasgemisch aus Sauerstoff (2 l/min), Lachgas (4 l/min) und Halothan (1 Vol%) verwendet und mittels einer Maske appliziert.

Die Probeexcisionen wurden 4 und 8 Wochen nach Gallengangsunterbindung entnommen, beim Schwein aus dem linken und rechten , bei der Ratte aus dem größten Leberlappen. Die Ratten wurden nach einem halben Jahr getötet. Von den Schweinen starben sechs Tiere der Gruppe 3 zwischen der 7. und 11. postoperativen Woche, fünf überlebten eineinhalb Jahre. Bei der Obduktion von allen getöteten oder verstorbenen Tieren wurde nochmals eine Gewebsprobe aus der Leber entnommen. Die fünf überlebenden Tiere der Gruppe 3 wurden ein Jahr nach der Gallengangsunterbindung zur Entnahme von Lebergewebe relaparatomiert. Bei sämtlichen Tieren wurde bei der Obduktion oder Relaparatomie der Ductus choledochus freipräpariert, sondiert und mit Methylenblau beschickt, um zu prüfen, ob der Verschluss bis zum Versuchsende bestanden hatte. Die so gewonnenen Probeexcisionen von der Ratte wurden nach der Entnahme in 2-3 mm dünne Scheiben geschnitten und in 4%igem Formalin fixiert. Bei den Schweinen wurden ca. 1 ccm große Würfel entnommen und ebenfalls in 2-3 mm dünne Scheiben geschnitten und in 4%igem Formalin fixiert. Die histologische Auswertung erfolgte an je 6 µ dicken, nach Goldner-Trichrom gefärbten Paraffinschnitten.

2. Auswertung der Präparate

Die morphologische Analyse der Schnitte führten wir mit dem Punkt-Zähl-Verfahren nach GLAGOLEFF (11) durch. Dieses Verfahren beruht auf folgendem Prinzip: Es wird ein Raster mit einer bestimmten Punktdichte hergestellt und über das auszumessende Objekt gelegt. Dann werden die zu einem bestimmten Bezirk gehörenden Punkte ausgezählt. Das Verhältnis der auf ein bestimmtes Strukturelement des Objektes entfallenden Punkte entspricht direkt dem Flächenanteil dieses Strukturelementes an der Gesamtfläche. Wir verwendeten zum Ausmessen eine Glasplatte aus normalem Fensterglas. Ihr Durchmesser entsprach dem des Visopan-Okulars. Auf diese Glasplatte wurden mit einem feinen Filzstift 291 Punkte pro Blickfeld aufgetragen, die jeweils einen Abstand von 1 cm zueinander hatten. Die Schnitte wurden ausgemessen mit dem abgewandelten Mikroskop VISOPAN [1]) bei der Objekteinstellung 10/0,25 nach WEIBEL und ELIAS. Auf diese Weise wurden in jedem Präparat 5 willkürlich ausgewählte Bezirke aus verschiedenen Teilen der Leberschnittfläche ausgezählt.

[1]) Firma REICHERT Wien

C. ERGEBNISSE

1. Makroskopische Befunde

Bei allen Tieren war der Gallengang fest unterbunden, nicht sondier- oder durchspülbar.

Bei den Ratten konnte nach Unterbindung des Gallenganges während des ganzen Beobachtungszeitraumes von einem halben Jahr an Augenbindehäuten, Ohrmuscheln, Nasenspitze, Pfoten und Schwanz kein Ikterus nachgewiesen werden. Die Leberoberfläche erschien bei der Obduktion graugelb und kleiknotig.

Bei den Hausschweinen trat vier bis fünf Tage nach der Unterbindung des Gallenganges ein Ikterus auf. Bei fünf von elf Tieren klang dieser spontan von der vierten postoperativen Woche an ab, teilweise entgilbten diese Tiere vollständig. Auffälligstes Merkmal dieser fünf Tiere waren massive Verwachsungen des Leberhilus, der Leberoberfläche und des Ligamentum hepatoduodenale mit Netz und Dünndarmschlingen. Im Gegensatz dazu war bei sechs Tieren, die keine oder nur spärliche Verwachsungen zeigten, der Ikterus progredient. Die Leber der Tiere, die ihren Ikterus spontan verloren, war konsistenzvermehrt, bräunlich gefärbt und nur stellenweise kleinknotig verändert. Dagegen erschien die Leber von Schweinen mit progredientem Ikterus grün, hart und keinknotig.

2. Mikroskopische Befunde

a) Befunde bei der Ratte

Dreißig Tage nach Choledochusunterbindung finden wir bei Ratten mäßiggradig erweiterte interlobuläre Gallengänge. Sie enthalten zum Teil eosinophiles Material. Typische eingedickte Galle können wir nicht nachweisen. Sogenannte Gallengangsproliferate oder Ductuli erstrecken sich sternförmig von den Periportalfeldern zu den Zentralvenen hin. Diese Gallengangssprossen bestehen aus hellem, kubischem Epithel. Lichtoptisch weisen sie keine besonders kennzeichnende Zytoplasmsstruktur auf. Die Zellkerne sind geschwollen und heller als in normalen Gallengangsepithelien und Leberzellen. Die intralobulär gelegenen Gallengangsproliferate unterscheiden sich von den interlobulär gelegenen durch stärkere Basophilie des Zytoplasmas und durch plumpere Kerne. In Schnitten mit wenigen Gallengangsproliferaten ist die Läppchenstruktur noch gut erkennbar. In Präparaten mit massiver Gallengangsproliferation ist die epitheliale Grenzplatte zwischen Parenchym und Bindegewebe aufgebrochen, das gesamte periportale Feld und die Leberläppchen sind sternförmig - ausgerichtet wie die Leberzellbalken - ausgefüllt mit Gallengangssprossen und -gängen. Hier sind noch vereinzelte Reste von Leberzellbalken erhalten (Abb. 1a und b). Die Gallengangsproliferate werden nur von einer sehr schmalen, fibrotisch veränderten Zone begleitet, eine stärkere Fibrose ist in keinem Fall nachweisbar. In Schnitten mit geringfügigen Gallengangsproliferaten ist zu erkennen, daß diese am Rande des Periportalfeldes zu wuchern beginnen. Ein halbes Jahr nach Gallengangsunterbindung ist fast das ganze Leberläppchen mit sternförmig angeordneten Ductuli ausgefüllt.

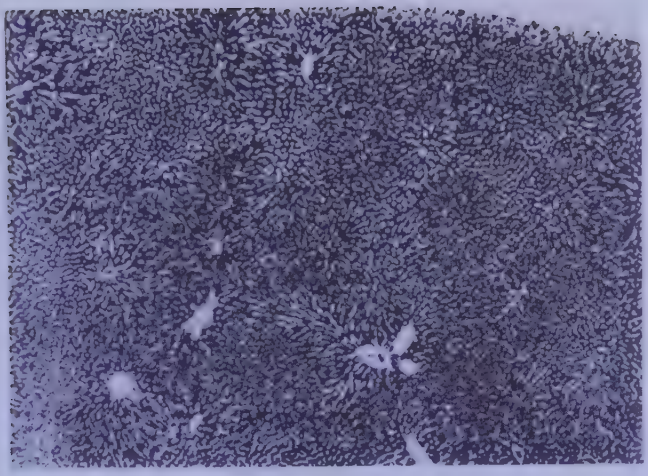

Abb. 1a Morphologisches Bild einer normalen Rattenleber. Färbung: Goldner-Trichrom. Vergr. 25:1

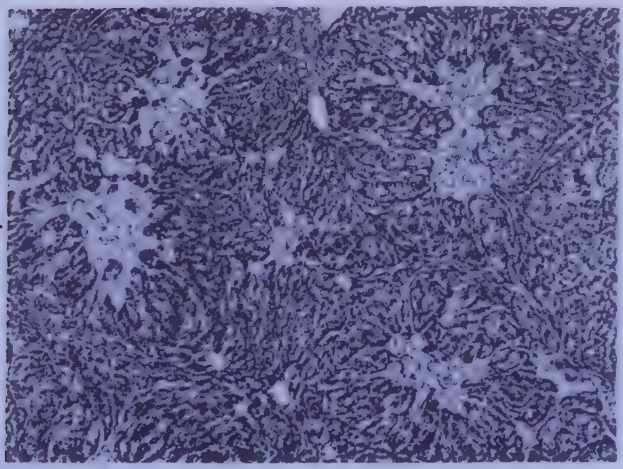

Abb. 1b Morphologisches Bild einer Rattenleber dreißig Tage nach Unterbindung des Ductus choledochus. Färbung: Goldner-Trichrom. Vergr. 42:1

Nach der quantitativen Auswertung der Schnitte mit dem Punktzählverfahren beträgt der Anteil der Gallengangsproliferate an der Gesamtschnittfläche der Leber dreißig Tage nach der Gallengangsunterbindung im Mittel 44,82%, acht Wochen danach 86.25%.

b) Befunde beim Hausschwein

Bei Hausschweinen finden wir dreißig Tage nach Gallengangsunterbindung ebenfalls mäßiggradig erweiterte Gallengänge, die auch hier keine typisch eingedickte Galle enthalten. In den Randgebieten des Leberläppchens und im Periportalfeld finden wir Gallengangssprossen, die aber nie das Leberläppchen invadieren, sodaß dessen Struktur erhalten bleibt. Die Gallengangsproliferate bestehen im Gegensatz zur Ratte aus niedrigem, breitem Epithel mit ovalen Kernen, die lichtoptisch ebenfalls ohne besonders kennzeichnende Zytoplasmastruktur sind. Diese sogenannten Gallengangsproliferate reichen aber höchstens bis in die Läppchenperipherie, deren Leberzellbalken mehrfach Kernpyknosen, hyalin degenerierte Zellen, Kerngrößenunterschiede und Mitosen erkennen lassen. Daneben besteht eine mitteltropfige, acinoperiphere Verfettung der Leberzellen. Das Bindegewebegerüst und Periportalfeld des Leberläppchens erscheinen dreißig Tage nach Gallengangsunterbindung doppelt so breit im Vergleich zu einer normalen Leber (Abb. 2a). Acht Wochen nach der Ligatur des Ductus choledochus weisen sechs Tiere eine biliäre Zirrhose auf (Abb. 2b). Fünf Schweine zeigen denselben Befund, wie er bereits am dreißigsten Tage nachweisbar war. Es handelt sich dabei um Tiere, die massive intraabdominelle Verwachsungen zeigten.

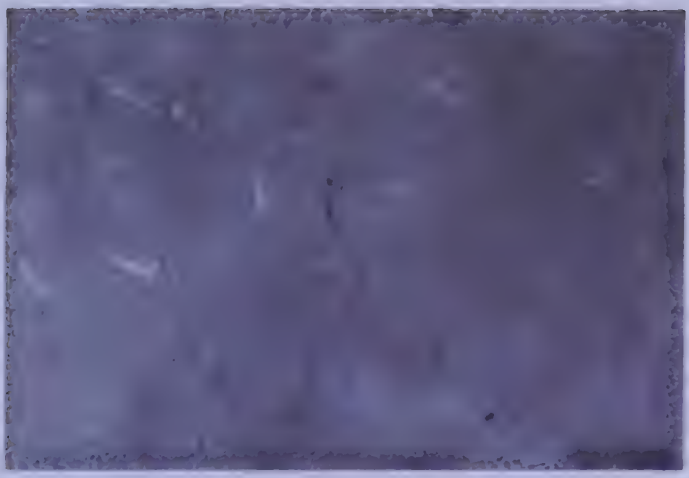

Abb. 2a Morphologisches Bild einer normalen Schweineleber. Färbung: Goldner-Trichrom. Vergr. 25:1

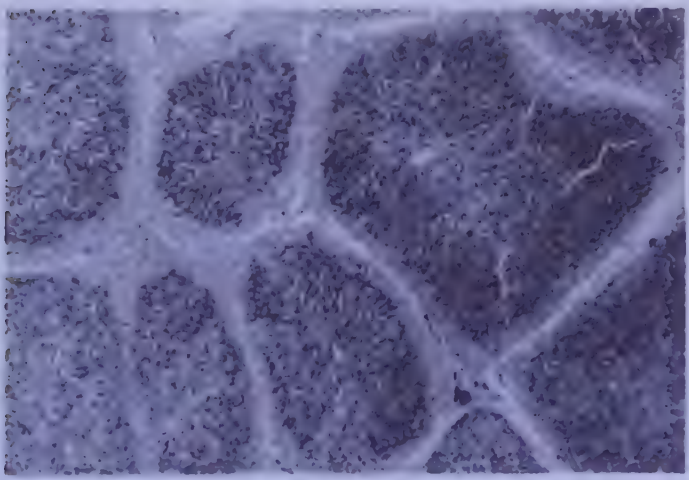

Abb. 2b Biliäre Zirrhose beim Schwein acht Wochen nach Unterbindung des Ductus choledochus. Färbung: Goldner-Trichrom. Vergr. 25:1

Bei den Tieren mit Zirrhose sind Bindegewebsgerüst und Periportalfeld der Läppchen - soweit sie überhaupt noch erkennbar sind - auf die drei- bis fünffache Breite angewachsen. Die Läppchen werden durch einsprossendes Bindegewebe zerteilt. Auf den meisten Schnitten ist eine monolobuläre Pseudoläppchenbildung im Sinne von Regeneratknoten zu erkennen. Die sogenannten Gallengangsproliferate sind auch acht Wochen nach Choledochusligatur nur in der Läppchenperipherie zu finden, gegenüber dem dreißigsten Tage haben sie zahlenmäßig nicht zugenommen. Im Periportalfeld und in der Läppchenperpherie sind Nester von entzündlichen Infiltraten zu erkennen. Daneben finden sich Zeichen einer intrhepatischen Cholostase mit zahlreichen Galleseen. Im Läppchen und im Periportalfeld findet man außerdem weite, lymphspaltenartige Gefäße.

Nach der quantitativen Auswertung der Schnitte nach dem Punktzählverfahren beträgt der Anteil der Gallengangsproliferate an der Gesamtschnittfläche der Leberpräparate dreißig Tage nach Unterbindung des Gallenganges im Mittel 16,24%, acht Wochen danach 15,72%.

D. DISKUSSION

Die morphologischen Folgen eines Gallengangsverschlusses am Leberläppchen und Periportalfeld sind bei der Ratte und beim Hausschwein verschieden. Während man bei Ratten weder dreißig Tage noch ein halbes Jahr nach der Unterbindung des Ductus choledochus eine stärkere Fibrose oder gar Zirrhose beobachten kann, zeigte sich bei Schweinen am dreißigsten Tage bereits eine deutliche Fibrose des Periportalfeldes und bindegewebigen Läppchengerüstes; nach acht Wochen bestand eine biliäre Zirrhose mit Läppchenumbau und Regeneratknoten. Bei der Ratte stand die erhebliche Ausbildung sogenannter Gallengangsproliferate oder Ductuli im Vordergrund. Sie nahmen acht Wochen nach Gallengangsunterbindung fast das gesamte Leberläppchen ein. Demgegenüber fanden wir beim Hausschwein nur in der Läppchenperipherie intralobuläre Ductuli, die in keiner Phase das gesamte Läppchen invadieren.

Die Ursache des unterschiedlichen morphologischen Verhaltens ist nicht geklärt. Vier Möglichkeiten müssen diskutiert werden.

1. Der Feinbau der Leber ist bei der Ratte und beim Hausschwein verschieden. Beim Schwein sind die Läppcheneinheiten durch bindegewebsreiche Periportalfelder gegeneinander abgegrenzt (2). Dagegen ist die Rattenleber bindegewebsarm. Tiere mit bindegewebsreichen Periportalfeldern entwickeln beim Gallengangsverschluss eine Fibrose und Zirrhose, Tiere mit bindegewebsarmen Läppchengerüsten eine massive Gallengangsproliferation, jedoch keine stärkere Fibrose (3, 5, 6, 14, 19, 22).

2. Zur Erklärung der starken bindegewebigen Reaktion insbesondere beim Hausschwein können wir die Beobachtungen von CAMERON et al. (5), BELOUSSOW (3), LÖFFLER (20), MAYER (21) und PICK (23) heranziehen. Sie fanden beim Gallengangsverschluss bei anderen Tierarten eine Stase in den Sinusoiden, die zur Hypoxie und zusammen mit der toxischen Wirkung freiwerdender Galle zur Läppchennekrose führt. Fibrose und Gallengangsproliferation sind nach ihrer Meinung reparativer Ersatz für untergegangenes Leberparenchym. Derselben Überlegung folgen WYSS (28), der bei Untersuchungen an ikterischen Lebern infolge Gallengangsverschlusses fand, daß infolge des Verschlusses die kleinsten Gallekanälchen am Rande des Leberläppchens am meisten gestaut sind und rupturieren, und CHARCOT et al. (7), die vermuten, daß Läppchennekrosen durch Galle enstehen, die durch rupturierte Gallekanälchen ins Parenchym austreten konnte.

3. HERRING et al. (16) meinen, daß für den Austritt von Galle aus dem Gangsystem ins Läppchen keine Kanälchenruptur erforderlich sei, sondern daß Galle beim Gallestau auf dem Wege der Diffusion ins Lymphsystem austreten kann. Sie deuten diese Möglichkeit als "Sicherheitsventil" für ein potentielles Abflusshindernis. Eine weitere Erklärung für das unterschiedliche morphologische Verhalten wäre analog den Beobachtungen von ABSOLON (1), DUMONT (9), HARLEY (15) und JOHNSON (18) darin zu suchen, daß bei der Ratte ein leichterer Abfluss der Galle über die Lymphbahnen stattfindet als beim Schwein. Sie wiesen Verbindungen zwischen Galle- und Lymphsystem beim Gallestau nach.

4. Auf der weiteren Suche nach einer Ursache des unterschiedlichen, artspezifischen Verhaltens der Leber nach chronischem Gallengangsverschluss muss nicht zuletzt an Unterschiede in der Zusammensetzung der Galle, insbesondere der Gallensäuren - qualitativ wie quantitativ - gedacht werden. Nach Untersuchungen von GREIM et al. (13) und SCHAFFNER et al. (25) enthält die normale Rattenleber hauptsächlich trihydroxylierte Cholsäure, in geringeren Konzentrationen Dihydroxychenodesoxycholsäure und ß-Muricholsäure, nur in Spuren Dihydroxyursodesoxycholsäure. Nach Gallengangsligatur erhöht sich der Cholsäuregehalt um das zwei- bis dreifache, relativ gesehen steigen jedoch die Konzentrationen von Chenodesoxycholsäure und Ursodesoxycholsäure stärker an, am stärksten ß-Muricholsäure. Von DENK et al. (8) und HUTTERER et al. (17) wissen wir, daß dihydroxylierte Gallensäuren eine weitaus stärkere Leberzellschädigung hervorufen als trihydroxylierte Gallensäuren. Dihydroxylierte Gallensäuren besitzen eine Art Detergenswirkung, sie sind vergleichbar mit anionischen Detergentien. Nach langanhaltender Einwirkung von dihydroxylierten Gallensäuren auf Leberzellen fanden sie bei Untersuchungen in vitro und in vivo ausgeprägte Leberzellschäden, die bis zur Fibrose reichten. Bei Untersuchungen über den Gallensäurenstoffwechsel bei der Ratte fanden GREIM et al. (12) und VOIGT et al. (27), daß in der Rattenleber ein unter normalen Umständen wenig benutztes Hydroxylierungssystem vorliegt, das offensichtlich in der Cholostase aktiviert wird. Durch dieses Hydroxylierungssystem werden die dihydroxylierten Gallensäuren Chenodesoxycholsäure und Ursodesoxycholsäure in ihre trihydroxylierte Form überführt. Die trihydroxylierte Form ist identisch mit ß-Muricholsäure.

In der Rattenleber finden sich nach Gallengangsligatur zwar vermehrt toxisch wirkende Dihydroxygallensäuren, diese werden jedoch über genanntes Enzymsystem in Trihydroxygallensäuren umgewandelt, bevor ihre toxische Wirkung voll zur Geltung kommt. Nach POPPER et al. (24) erklärt dies die geringen Leberzellveränderungen, die man der Ratte nach Gallengangsligatur findet. Sie deuten die Gallensäureumwandlung als eine Art Schutzmechanismus der Rattenleber. Über die Zusammensetzung der Galle beim Schwein, insbesondere dem Gehalt an Gallensäuren, vor und nach Gallengangsligatur sind in der Literatur bislang keine Angaben zu finden.

Kommen wir abschließend auf die eingangs gestellte Frage zurück, so haben unsere Untersuchungen ergeben, daß die Unterbindung des Gallenganges bei Ratte und Schwein zu unterschiedlichen morphologischen Veränderungen am Leberläppchen und am Periportalfeld führt. Bei der Ratte ist wesentlichstes Kennzeichen die massive inter- und intralobuläre Wucherung der Ductuli, beim Schwein die starke Wucherung des periportalen Bindegewebes. Bei der Ratte entwickelt sich selbst nach langer Dauer eines Gallengangsverschlusses keine Zirrhose, auch keine nennenswerte Fibrose. Beim Schwein hat sich bereits nach sechswöchiger Gallengangsobliteration eine schwere biliäre Zirrhose entwickelt. Hinsichtlich Art und zeitlichem Verlauf morphologischer Veränderungen der Leber nach Gallengangsverschluss ist das Schwein als Modell einer extrahepatischen Gallengangsatresie besser geeignet als die Ratte.

E. ZUSAMMENFASSUNG

An jeweils elf neugeborenen Ratten und Hausschweinen wurden die morphologischen Veränderungen der Leber nach Gallengangsverschluss untersucht und mit dem Punktzählverfahren quantitativ erfasst. Damit sollte zur Frage Stellung genommen werden, welches Tier als Modell einer extrahepatischen Gallengangsatresie geeignet ist.

Die Ergebnisse zeigen, daß dreißig Tage nach Unterbindung des Ductus choledochus bei neugeborenen Ratten eine massive Wucherung inter- und intralobulärer Ductuli vorhanden ist, aber selbst nach sechs Monaten keine stärkere Fibrose nachgewiesen werden kann. Dagegen haben Schweine bereits am dreißigsten Tage eine deutliche Fibrose des Periportalfeldes, nach acht Wochen eine biliäre Zirrhose. Gallengangsproliferate sind beim Schwein weit weniger zahlreich; intralobuläre Ductuli bleiben in jeder Phase auf die Läppchenperipherie beschränkt.

Zur Erklärung der Ursache des unterschiedlichen morphologischen Verhaltens werden verschiedene Möglichkeiten diskutiert:

1. Der unterschiedliche artspezifische Feinbau der Leber.
2. Die Nekrose mit nachfolgender Fibrose infolge freiwerdender Galle durch Ruptur der gestauten Gallengänge.
3. Der bessere Abfluss gestauter Galle über den Lymphweg.
4. Unterschiedliche Zusammensetzung der Galle, bzw. unterschiedlicher Abbau toxischer Gallensäuren bei der Ratte.

Das Ergebnis der Untersuchungen zeigt, daß das Schwein als Modell einer extrahepatischen Gallengangsatrsie besser geeignet ist als die Ratte.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABSOLON, K.B., RICKERS, H. and AUST, J.B.:
Thoracic duct lymph drainage in congenital bilary atresia. Surg.Gynec.Obstet.120, 123-127 (1965)

2. BARGMANN, W.:
Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 6.Aufl. Stuttgart: Thieme 1967

3. BELOUSSOW, P.N.:
Über die Folgen der Unterbindung des Ductus choledochus. Arch.f.exp.Pathol.und Pharmakol. 14, 200-210 (1881)

4. CALNE, R.Y.:
Experience in Human Liver Transplantation. Erstes Internationales Bonner Lebertransplantationssymposium (1972)

5. CAMERON, G.R. and OAKLEY, C.L.:
Ligation of the common bile duct. J.Path.Bact. 35, 769-798 (1932)

6. CANALIS, P.:
Contribution a la pathologie experimentale du tissue hepatique. Internat. Monatschr.f.Anat. u.Histol. 3, 205-225 (1886)

7. CHARCOT, F.M. et GOMBAULT, A.:
Note sur les alterations du foie consecutives a la ligature du canal choledoque. Arch.de Phys. 331 b, 453-489 (1876)

8. DENK, H., SCHENKMANN, J.B., BACCHIN, P.G. HUTTERER, F., SCHAFFNER, P. and POPPER, H.: Mechanism of cholestasis. III. Interaction of synthetic detergens with the microsomal cytochrom P_{450} dependent biotransformation system in vitro. Exp.Molec.Pathol. 14, 263-276 (1971)

9. DUMONT, A.E. and MUHOLLAND, K.H.: Alterations in thoracic duct lymph flow in hepatic cirrhosis. Ann.Surg. 156, 668-675 (1962)

10. GARNIER, H.: Immunologische Besonderheiten des Schweinelebertransplantates. Erstes Internationales Bonner Lebertransplantationssymposium (1972)

11. GLAGOLEFF, A.A.: On the geometrical methods of quantitative mineralogic analysis of rocks. Trans.Inst. Econ.Mineral. 59 (1933)

12. GREIM, H., TRÜLZSCH, D., CZYGAN, P., HUTTERER, F., SCHAFFNER, F., POPPER, H. and COOPER, H.: Bile acid formation by liver micrsomal systems. Ann.N.Y.Acad.Sci. 212, 139-147 (1973)

13. GREIM, H., TRÜLZSCH, D., ROBOZ, I., DRESSLER, K., CZYGAN, P., SCHAFFNER, F. and POPPER, H.: Mechanism of cholestasis. V. Bile acids in normal rat livers and in those after bile duct ligation. Gastroenterology 63, 837-845 (1972)

14. GOLOWIN, E.A.:
Zur Lehre vom Ikterus. Virchows Arch.Anat. 53, 417-434 (1871)

15. HARLEY, V.:
Leber und Galle während dauernden Verschlusses von Gallen- und Brustgang. Arch.f.Anat.u.Physiol. 55b, 291-302 (1893)

16. HERRING, P.T. and SIMPSON, S.:
The pressure of bile secretion and the mechanism of bile absorption in obstruction of the bile duct. Proc.Roy.Soc.B. 79, 517-532 (1907)

17. HUTTERER, F., BACCHIN, P.G., RAISFELD, I.H., SCHENKMAN, J.B., SCHAFFNER, F. and POPPER, H.:
Alteration of microsomal biotransformation in the liver in cholestasis. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 133, 702-706 (1970)

18. JOHNSON, L.E. and MANN, F.C.:
Intrahepatic lymphatics. Amer.J.Physiol. 163, 723-724 (1950)

19. LEYDEN, E.:
Beiträge zur Pathologie des Ikterus. Berlin 1866

20. LÖFFLER, L.:
Leberstudien II. Teil: Beiträge zur Kenntnis der Entstehung der Nekrose und Bindegewebshyperplasie. Virchows Arch.path.Anat. 265, 41-75 (1927)

21. MAYER, H.:
Über Veränderungen des Leberparenchyms bei dauerndem Verschluss des Ductus choledochus. Med.Jahrbücher 724, 133-142 (1872)

22. OGATA, T.:
Beiträge zur experimentell erzeugten Leberzirrhose und zur Pathogenese des Ikterus mit spezieller Berücksichtigung der Gallenkapillaren bei der Unterbindung des Ductus choledochus und der Ikterogenvergiftung. Beitr.z.path.Anat. 55, 236-314 (1913)

23. PICK, E.:
Zur Kenntnis der Leberveränderungen nach Unterbindung des Ductus choledochus. Zeitschr.f. Heilkunde 11, 117-130 (1890)

24. POPPER, H., GREIM, H., CZYGAN, P., HUTTERER, F. und SCHAFFNER, F.:
Gallensäuren und Cholostase. Z.Gastroenterologie 11, 451-456 (1973)

25. SCHAFFNER, F., BACCHIN, P.G., HUTTERER, F., SCHARNBECK, H., SARKOZI, L., DENK, H. and POPPER, H.:
Mechanism of cholestasis. IV. Structural and biochemical changes in the liver and serum of rats after bile duct ligation. Gastroenterology 60, 888-897 (1971)

26. SCHWEIZER, P., SCHUBERT, G.E. und BAUMANN, L.:
Tierexperimentelle Studie über die Beziehung zwischen chronischer Gallengangsobliteration und cholangiodysplastischen Leberveränderungen. Z.Kinderchir. 13, 422- (1973)

27. VOIGT, W., HSIA, S.L., COOPER, D.Y. and ROSENTHAL, O.:
Photoreactivation spectrum of the CO-inhibited taurochenodeoxycholate 6 beta-hydroxylase system. Fed.Eur.Biochem.Soc. Letters 2, 124-126 (1968)

28. WYSS, O.:
Beiträge zur Histologie der ikterischen Leber. Virchows Arch.Path.Anat. 35, 553-560 (1866)

Lebenslauf

Am 8. Februar 1949 wurde ich, Ulrich Johannes Lutz, als Sohn des Dr.med. Erich Lutz und seiner Ehefrau Ursula, geb. Eberhardt in Weinsberg/Kreis Heilbronn geboren.
Von 1955 bis 1959 besuchte ich die Grundschule in Heilbronn-Böckingen, anschließend das Humanistische Gymnasium in Heilbronn, wo ich im Juni 1967 die Reifeprüfung ablegte.
Von November 1967 bis März 1968 leistete ich mein Krankenpflegepraktikum an den Städt.Krankenanstalten in Wiesbaden ab.
Zum Sommersemester 1968 nahm ich das Studium der Medizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen auf.
Im Frühjahr 1969 legte ich das Vorphysikum und im Herbst 1970 die Ärztliche Vorprüfung ab. Das klinische Studium absolvierte ich in Tübingen und schloss es mit dem Staatsexamen am 22. Januar 1974 ab.
Die Medizinalassistentenzeit verbrachte ich von Mai 1974 bis Oktober 1974 an der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen, von November 1974 bis März 1975 an der Inneren Abteilung der Ostseeklinik Damp und im April 1975 an der Chirurgischen Klinik des Städt. Krankenhauses Kemperhof in Koblenz. Am 13.Mai 1975 erhielt ich die Approbation als Arzt.
Seit Mai 1975 bin ich als Assistenzarzt an der Chirurgischen Klinik des Städt.Krankenhauses Kemperhof in Koblenz tätig.